

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/12, C09K 3/30		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/06121 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Februar 2000 (10.02.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00337			(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, IN, JP, NO, NZ, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Juli 1999 (22.07.99)			
(30) Prioritätsdaten: 1565/98 24. Juli 1998 (24.07.98)	CH		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): JAGO RESEARCH AG [CH/CH]; Seestrasse 91, CH-6052 Hergiswil (CH).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): KELLER, Manfred [DE/DE]; Hegegasse 7, D-79189 Bad Krozingen (DE). HERZOG, Kurt [CH/CH]; Burgfelderstrasse 204, CH-4055 Basel (CH). MÜLLER-WALZ, Rudi [DE/DE]; Hans-Velter-Strasse 108, D-79650 Schopfheim (DE). KRAUS, Holger [CH/CH]; Hauptstrasse 12c, CH-4462 Rickenbach (CH).			
(74) Anwalt: A. BRAUN BRAUN HERITIER ESCHMANN AG; Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).			

(54) Title: MEDICINAL AEROSOL FORMULATIONS**(54) Bezeichnung:** MEDIZINISCHE AEROSOLFORMULIERUNGEN**(57) Abstract**

The invention relates to a compression-fluidized propellant mixture for aerosols, containing dinitrogen monoxide and a hydrofluoroalkane with between 1 and 3 carbon atoms, especially 1,1,1,2-tetrafluoroethane and/or 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropane, which improves the wetting properties for pharmaceutical active ingredients so that the difficulties associated with the use of hydrofluoroalkanes in the preparation of suspension and solution aerosols can be overcome and improved medicinal aerosol formulations can be obtained as a result. Using dinitrogen monoxide it is also possible to influence pressure and thus particle size distribution in a targeted manner and to improve the stability at storage of oxidation-sensitive active ingredients by displacement of oxygen out of the hydrofluoroalkanes. If desired the propellant mixture can also contain carbon dioxide.

(57) Zusammenfassung

Ein druckverflüssigtes Treibmittelgemisch für Aerosole, umfassend Distickstoffmonoxid und ein Hydrofluoroalkan mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, insbesondere 1,1,1,2-Tetrafluorethan und/oder 1,1,1,2,3,3-Heptafluorpropan, ermöglicht eine Verbesserung der Benetzungseigenschaften für pharmazeutische Wirkstoffe, womit man die mit Hydrofluoroalkanen bestehenden Formulierungsprobleme in Bezug auf Suspensions- als auch Lösungsaerosole überwinden und damit verbesserte medizinische Aerosolformulierungen erhalten kann. Mit Hilfe von Distickstoffmonoxid ist es auch möglich, den Druck und damit die Teilchengrösseverteilung gezielt zu beeinflussen sowie durch Verdrängung von Sauerstoff aus den Hydrofluoroalkanen die Lagerstabilität von oxidationsempfindlichen Wirkstoffen zu verbessern. Gewünschtenfalls kann das Treibmittelgemisch zusätzlich Kohlendioxid enthalten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Medizinische Aerosolformulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein druckverflüssigtes Treibmittelgemisch auf der Basis von Hydrofluoralkanen, die Verwendung dieses Treibmittelgemisches in Aerosol-
5 formulierungen sowie ein Verfahren zur Herstellung der Aerosolformulierungen.

Viele Gase, wie z.B. Kohlendioxid und Stickstoff, lassen sich zwar unter Druck verflüssigen, eignen sich aber nicht als Treibmittel für Dosieraerosole, weil der Binnen-
10 druck im Behältnis mit zunehmender Entleerung sehr stark abnimmt. Aus diesem Grunde können nur solche Treibgase für medizinische Dosieraerosole Verwendung finden, die sich bei Raumtemperatur verflüssigen lassen und nur allenfalls zu einer geringfügigen Abnahme des Binnendrucks im Behältnis
15 führen, wenn der Inhalt sukzessive abgesprührt wird. Hierzu zählen die kurzkettigen Alkane, wie z.B. Propan, Butan und Isobutan, sowie die Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKWs), wie z.B. Trichlorfluormethan (F11), Dichlordifluormethan (F12) und 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F114).

20 Aus WO-A-93/17665 ist zwar eine Methode zur Verabreichung physiologisch wirksamer Verbindungen bekannt, bei der aus einem überkritischen flüssigen Lösungsmittel und dem Wirkstoff eine überkritische flüssige Lösung gebildet und diese dann in den unterkritischen Bereich übergeführt wird.
25 Als überkritisches Lösungsmittel wurde Kohlendioxid verwendet, wobei ausgesagt wird, dass sich neben Kohlendioxid auch Distickstoffoxid, Fluorchlorkohlenwasserstoffe wie Dichlordifluormethan und Trichlorfluormethan, Xenon, Schwei-

felhexafluorid, Ethanol, Aceton, Propan, Wasser und Gemische davon eignen.

In Research Disclosure (1978) 170, 58, XP-002090730 wurde ferner erwähnt, dass einige Fluorkohlenwasserstoff- und Fluorchlorkohlenwasserstoff-Treibmittel in Aerosolprodukten wie Haarsprays, Deodorants und Antitranspirationsmitteln als Co-Treibmittel zusammen mit Kohlendioxid oder Distickstoffmonoxid verwendet werden können. Die als Beispiele genannten 2,2-Dichlor-1,1,1-trifluorethan (F123), 10 1,2-Dichlor-1,1-difluorethan (F132b), 2-Chlor-1,1,1-trifluorethan (F133a), 1,1-Dichlor-1-fluorethan (F141b) und 1-Chlor-1,1-difluorethan (F142b) sind chlorierte und zudem wenig gebräuchliche Treibmittel. Ein Haarspray, in dem als Treibmittelgemisch Trifluormonochlorethan (F133a) zusammen 15 mit Kohlendioxid und/oder Distickstoffmonoxid verwendet wird ist auch aus US-A-4 397 836 bekannt.

Aufgrund der Ozonproblematik, hervorgerufen durch die Abspaltung von radikalischen Chloratomen aus den FCKWs, haben sich im Montrealer Abkommen viele Staaten darauf verständigt, die FCKWs als Treibmittel zukünftig nicht mehr zu verwenden. Als FCKW-Ersatzstoffe für den medizinischen Bereich eignen sich fluorierte Alkane (im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als HFA bezeichnet), vor allem 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), da diese inert sind und eine sehr geringe Toxizität aufweisen. Aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften, wie Druck, Dichte etc. sind sie besonders geeignet, um die FCKWs wie F11, F12 und F114 als Treibmittel in Dosieraerosolen zu ersetzen.

In US-A-4 139 607 wurde andererseits ein Treibmittel-
system aus verflüssigtem Bis(difluormethyl)ether und gas-
förmigem Kohlendioxid vorgeschlagen, das im Gegensatz zu
Kombinationen von Kohlendioxid mit anderen bekannten Treib-
mitteln wie Trichlorfluormethan oder Methylenchlorid be-
friedigende Aerosolmuster ergeben soll, das sich aber nicht
durchgesetzt hat. Das Dokument erwähnt zwar, dass dem
Treibmittelsystem andere Treibmittel wie Distickstoffmono-
xid, Kohlenwasserstoffe und Fluorkohlenwasserstoffe oder
flüssige Träger, wie Ethanol, Perchlorethylen, Trichlor-
ethylen, Aceton, Amylacetat, Wasser und dergleichen, zuge-
setzt werden können; die offenbarten Formulierungen ent-
halten aber zumeist etwa 50% an Ethanol. Im Derwent-Ab-
stract AN 89-184245 wird lediglich ausgesagt, dass in
Aerosoldruckpackungen zur Verabreichung von Medikamenten
anstelle von FCKWs auch Kohlenwasserstoffe, wie Butan und
Pantan, andere Druckgase, wie Kohlendioxid, Dimethylether,
Stickstoff und Distickstoffoxid, oder Fluorkohlenwasser-
stoffe verwendet werden könnten.

Medizinische Aerosolzubereitungen mit Hydrofluoralka-
nen wie HFA 134a sind bereits durch die Lehre von US-A-2
868 691 und US-A-3 014 844 umfasst und aus DE-A-2 736 500
und EP-A-0 372 777 bekannt. Beispiele von Formulierungen
mit HFA 227 finden sich z.B. in WO-A-91/11495, EP-A-0 504
112 und EP-B-0 550 031. Es ist aus verschiedenen Veröffent-
lichungen bekannt, dass sich die üblichen, in FCKW-haltigen
Dosieraerosolen verwendeten Hilfsstoffe, wie z.B. Lecithin,
Sorbitantrioleat und Ölsäure, nur unzureichend in Hydro-
fluoralkanen wie z.B. HFA 134a und HFA 227 lösen, weil eine
Kettenverlängerung und die Substitution der Chloratome
durch Fluoratome zu einer Verschlechterung der Löslich-
keitseigenschaften für die genannten zugelassenen Hilfs-

stoffe führt. Bereits bei den FCKWs, die im Vergleich zu den HFAs erheblich bessere Lösungsmittel darstellen, wurden zur Verbesserung der Löslichkeit oft Ethanol oder andere Cosolventien zugesetzt, um Arzneistoffe wie z.B. Isoprenalin und Epinephrin (vgl. US-A-2 868 691) als Aerosol applizieren zu können. Es war daher naheliegend, nicht nur die Löslichkeit der FCKWs, sondern auch diejenige der HFAs durch Zugabe von Ethanol zu verbessern. Beispiele hierfür finden sich in der Fachliteratur als auch in verschiedenen Patentanmeldungen. Alternativ dazu gibt es eine Reihe von Entwicklungen druckverflüssigter Aerosolzubereitungen mit HFA 134a und/oder HFA 227, die treibgaslösliche Hilfsstoffe, wie z.B. fluorierte oberflächenaktive Stoffe (WO-A-91/04011), mono- oder diacetylierte Glyceride (EP-A-0 504 112) oder polyethoxylierte Verbindungen (WO-A-92/00 061), verwenden, die sich auch ohne Ethanolzusatz in den beiden Treibgasen in der erforderlichen Menge lösen lassen.

Für FCKW-freie medizinische Aerosolzubereitungen mit einem hohen Dampfdruck wird heute als Treibgas meist HFA 134a (Dampfdruck ca. 6 bar bei 20°C) bevorzugt und für solche mit niedrigerem Dampfdruck HFA 227 (Dampfdruck ca. 4,2 bar bei 20°C). Beide Treibgase unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dichte (ca. 1,4 mg/ml für HFA 227 und ca. 1,2 mg/ml für HFA 134a bei 20°C), was insbesondere für Suspensionen von Bedeutung ist. Besitzt der Wirkstoff eine höhere Dichte als das Treibgas, kommt es zu einer Sedimentation; ist dessen Dichte geringer, kommt es zu einer Flotation. Zur Problemlösung bietet es sich deshalb an, unter Umständen Treibgas-Mischungen zu verwenden und/oder zur Erniedrigung der Dichte Cosolventien wie Ethanol, Diethylether oder andere niedrig siedende Lösungsmittel oder Treibgase wie z.B. n-Butan zuzusetzen. Ein wesentlicher Nachteil der

Hydrofluoralkane ist deren geringeres Lösungsvermögen im Vergleich zu den FCKWs, insbesondere im Vergleich zu F11. Die Solvenzeigenschaften nehmen mit zunehmender Kettenlänge in der Reihenfolge F11 > HFA 134a > HFA 227 ab. Aus diesem 5 Grunde lassen sich die üblicherweise in FCKWs verwendeten Suspendierhilfsmittel, wie Sorbitantrioleat, Lecithin und Ölsäure, ohne Erhöhung der Hydrophilie durch Zugabe von polaren Lösungsmitteln, wie z.B. Ethanol, nicht mehr in den üblichen Konzentrationen (Gewichtsverhältnisse von typischerweise etwa 1:2 bis 1:20, bezogen auf den Wirkstoff) 10 lösen.

Es ist allgemein bekannt, dass im Falle von Suspensionsformulierungen nur Wirkstoffteilchen, die kleiner als 6 µm sind, lungengängig sind. Zur gewünschten Deposition 15 derselben in der Lunge, müssen diese deshalb vor der Verarbeitung mittels spezieller Verfahren, wie z.B. mit Stift-, Kugel- oder Luftstrahlmühlen zerkleinert bzw. mikronisiert werden. Ein Mahlprozess führt in der Regel zu einer Oberflächenvergrösserung, die mit einer Erhöhung der elektro- 20 statischen Ladung des mikronisierten Wirkstoffes einhergeht, wodurch meistens das Fließverhalten und die Wirkstoff-Dispergierung verschlechtert wird. Als Folge der Grenz- und Ladungsaktivitäten kommt es häufig zu einer Agglomeration von Wirkstoffpartikeln oder auch zu Adsorption 25 von Wirkstoff an Grenzflächen, die z.B. in der Anlagerung an Geräte oder Behälteroberflächen augenfällig wird.

In Aerosolzubereitungen, bei denen der Wirkstoff in verflüssigtem Treibgas suspendiert vorliegt, kann es zu einer Adsorption bzw. Ringbildung im Behälter an der Stelle 30 kommen, wo die Flüssigphase in die Gasphase übergeht. Ohne Benetzung der mikronisierten Wirkstoffpartikel oder Abföh-

ren von Ladungen sowie Modifikation ihrer Oberflächeneigenschaften können Probleme bei der Dispergierung bzw. Suspensionsierung in den genannten Hydrofluoralkanen auftreten. Die mangelhafte Benetzung bzw. Dispergierung der Wirkstoffpartikel hat auch zur Folge, dass diese in vielen Fällen eine hohe Adsorptionstendenz aufweisen und an Oberflächen, wie z.B. der Behälterinnenwand oder dem Ventil kleben, was dann zu einer Unterdosierung sowie einer schlechten Dosiergenauigkeit von Sprühstoss zu Sprühstoss führt. Bei Suspensionsen ist es deshalb in der Regel erforderlich, einen oberflächenaktiven Stoff oder ein Gleitmittel zuzusetzen, um die Adsorption an Grenzflächen zu erniedrigen, die Suspensionsen zu stabilisieren und die Dosiergenauigkeit sicherzustellen. Besonders problematisch ist eine im Laufe der Lagerung eintretende Veränderung bzw. Erniedrigung des Anteils der inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der so genannten Fine Particle Fraction (FPF) bzw. Fine Particle Dose (FPD), was zu einer Abnahme der Wirksamkeit der HFA-Zubereitung führt.

Zur Überwindung der oben dargelegten Probleme werden deshalb in der Regel oberflächenaktive Substanzen zugesetzt, wie sie bereits früher bei den FCKW-haltigen Formulierungen Anwendung fanden. Alternativ dazu kann in gewissen Fällen eine Modifikation der Oberflächeneigenschaften durch verschiedene Massnahmen (z.B. Coating) helfen, diese unerwünschten Effekte zu minimieren. Weil sich aber oberflächenaktive Mittel wie Ölsäure, Sorbitantrioleat und Leцитin nur unzureichend in Hydrofluoralkanen wie HFA 134a und HFA 227 lösen, wird bzw. muss in vielen Fällen Ethanol als Cosolvens zugesetzt werden, damit man die pharmazeutisch-technologischen Probleme besser kontrollieren kann.

Wird allerdings Ethanol in höherer Konzentration zugesetzt, erniedrigt sich die Dichte der Treibgas-Mischung, was vor allem bei Suspensionen zu einer unerwünschten Wirkstoff-Sedimentation führen kann. Zudem kann man unerwünsch-
5 terweise einen „nassen Spray“ erhalten, weil das Treibgas viel schneller verdampft als Ethanol. Daneben kann es aber durch die Erhöhung der Löslichkeit während der Lagerung auch zu Anlösungseffekten der Wirkstoffe kommen, was dann zu einem Kristallwachstum und damit wiederum zu einer Er-
10 niedrigung der Menge an inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD) führt.

Zur Messung der aerodynamischen Partikelgrößenver-
teilung bzw. des Anteils der in der Lunge deponierbaren Do-
sis, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD), an inhalier-
15 baren, lungengängigen Teilchen in einem Aerosol eignen sich
Impaktoren, wie z.B. der 5-Stufen Multistage Liquid Impin-
ger (MSLI) oder der 8-Stufen Andersen Kaskaden Impaktor
(ACI), die in Chapter <601> der United States Pharmacopoeia
(USP) oder in der Inhalanda Monographie der Europäischen
20 Pharmacopoe (Ph. Eur.) beschrieben sind. Mit diesen Geräten
lässt sich im Labor (in vitro) das aerodynamische Deposi-
tionsverhalten der Aerosolwolke untersuchen. Mittels eines
„Log-probability plots“ (logarithmische Darstellung der
Wahrscheinlichkeitsverteilung) lässt sich dann der mittlere
25 aerodynamische Teilchendurchmesser (Mass Median Aerodynamic
Diameter MMAD) von Aerosol-Zubereitungen berechnen. Daraus
kann man ableiten, ob der Wirkstoff eher im oberen oder un-
teren Lungenbereich deponiert wird.

Liegt der Wirkstoff im HFA-Treibgas/Ethanol-Gemisch
30 nicht suspendiert, sondern gelöst vor, sind Probleme in Be-
zug auf die Streuung der Dosiergenauigkeit pro Hub meist

weniger ausgeprägt. Wird hierzu jedoch eine grössere Menge Ethanol verwendet, kommt es beim Leerspülen des Behälters zu einem „Headspace“-Effekt wie folgt: Der Anteil von Ethanol, das einen geringeren Dampfdruck und eine geringere 5 Dichte aufweist, nimmt zu und derjenige von Treibgas mit höherer Dichte und höherem Dampfdruck nimmt ab. Beim Absprühen bzw. mit zunehmender Behälterentleerung verändert sich das Konzentrationsverhältnis von Treibgas zu Ethanol, was aufgrund des Dichteunterschiedes zu einer Erniedrigung 10 der Sprühstossmasse und damit auch des Sprühstoss- bzw. Wirkstoffgehaltes führt. Nachteilig ist des weiteren, dass bei höheren Ethanolkonzentrationen von z.B. 10%-30% der Anteil inhalierbarer Partikel (< 6 µm) meist abnimmt, weil der Spray aufgrund der andersgearteten Verdampfungseigenschaften von Ethanol im Vergleich zum Treibgas Tröpfchen mit grösserem aerodynamischem Durchmesser ergibt. als Folge 15 davon kommt es zu einer Erniedrigung der für die Wirksamkeit entscheidenden Fine Particle Dose (FPD).

In einem Lösungsaerosol mit gleichem Ethanolgehalt 20 erhält man üblicherweise mit HFA 134a im Vergleich zu HFA 227 eine höhere Fine Particle Fraction (FPF), d.h. einen grösseren Prozentsatz inhalierbarer Tröpfchen, was auf den höheren Druck von HFA 134a zurückzuführen ist. Prinzipiell gilt, je höher der Binnendruck in der Aerosoldose, desto 25 feiner ist das Teilchenspektrum der Aerosolwolke. Lösungsaerosole mit geringem Ethanolanteil haben deshalb bei Verwendung von feinen Vernebelungsdüsen in der Regel einen kleineren MMAD (0,8-1,5 µm) als Suspensionsaerosole (2-4 µm). Dies hängt damit zusammen, dass bei Lösungsaerosolen 30 Tröpfchen und bei Suspensionsaerosolen Partikel in Form einer Aerosolwolke erzeugt werden.

Für die topische Applikation von Wirkstoffen im Bereich der Bronchien und Bronchiolen, sind Partikelgrössen von ca. 2 - 4 μm vorteilhaft, wie sie üblicherweise mit Suspensionsformulierungen erreicht werden. Kleinere Partikel, die in den Alveolarbereich gelangen, werden zum Teil exhaliert ($< 0,5 \mu\text{m}$) oder gelangen durch Absorption in den systemischen Kreislauf. Hieraus folgt, dass Aerosolzubereitungen für die systemische Applikation günstigerweise Partikelgrössen von ca. $0,5 \mu\text{m} - 2 \mu\text{m}$ aufweisen sollten, wobei z.B. ein monodisperses Aerosol mit einem sehr hohen Anteil an Partikeln im Bereich von ca. $1 \mu\text{m}$ besonders vorteilhaft wäre. Abhängig vom gewünschten Depositionsort ist deshalb ein kleinerer oder grösserer MMAD sowie gegebenenfalls ein monodisperses Verteilungsspektrum bevorzugt. Hinsichtlich der Aerodynamik gilt: Je grösser die Masse der Partikel desto grösser ist ihre Tendenz geradlinig weiterzufliegen. Hieraus ergibt sich, dass es bei einer Änderung der Strömungsrichtung zur Impaktion von Teilchen kommt. Aus Depositionsstudien ist bekannt, dass selbst bei einem optimalen Inhalationsmanöver nur ca. 20% der aus einem Dosieraerosol emittierten Teilchen in die Lunge gelangen und nahezu 80 % im Oropharynx impaktieren.

Bei ethanolhaltigen Lösungsaerosolen kommt es leider häufig zu Problemen betreffend der Wirkstoffstabilität. Hier von sind Wirkstoffe, wie z.B. Fenoterol und Salbutamol betroffen, weshalb solche Wirkstoffe bislang bevorzugt als Suspensionen formuliert wurden. Zur Reduktion ihrer Löslichkeit im Treibgasgemisch werden auch häufig die polaren Salze wie z.B. Fenoterol-Hydrobromid eingesetzt.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Treibgassystem bereitzustellen, mit dem man:

- Wirkstoffe besser benetzen kann;
- Suspensionsaerosole mit verbesserten Suspensions- und Haltbarkeitseigenschaften herstellen kann;
- Lösungsaerosole mit besserer Lagerungsstabilität und 5 geringerem Ethanolzusatz herstellen kann;
- die Dosiergenauigkeit verbessern kann;
- das Partikelgrößenverteilungsspektrum und den MMAD besser einstellen kann; und/oder
- die Fine Particle Dose (FPD) erhöhen und die oropharyngeale 10 Deposition erniedrigen kann.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch ein druckverflüssigtes Treibmittelgemisch für Aerosole, umfassend Distickstoffmonoxid und ein Hydrofluoralkan der allgemeinen Formel

15



worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist.

Überraschenderweise wurde nämlich gefunden, dass man die genannten Ziele erreichen und Treibgasgemische mit vorteilhafteren Eigenschaften erhalten kann, wenn man Treibgassen auf der Basis von Hydrofluoralkanen eine geringe Menge an Distickstoffmonoxid (Lachgas) zusetzt. Gewünschtenfalls kann dem Treibmittel zusätzlich eine geringe Menge an Kohlendioxid zusetzt werden, das ähnliche Verbesserungen bewirkt. Derartige Gasgemische zeigen - im Unterschied zu Distickstoffoxid oder Kohlendioxid als alleiniges Treibgas - bei zunehmender Entleerung nur eine geringfügige Abnahme des Binnendrucks im Behältnis, was deren Verwendung als Treibmittel für Dosieraerosole ermöglicht. Wie in Tabelle 1 20 anhand einiger Beispiele veranschaulicht wird, lassen sich derartige Treibgasmischungen in einem breiten Temperaturbereich 25 anwenden.

reich für Dosieraerosole einsetzen. Dieser Effekt wird auch beobachtet, wenn das Treibgasgemisch bzw. die Aerosolformulierung zusätzlich ein Cosolvens wie z.B. Ethanol enthält.

5

Tabelle 1
Temperaturabhängigkeit N₂O-haltiger Hydrofluoralkane
mit oder ohne Ethanol (EtOH) als Cosolvens

HFA227	HFA134a	N ₂ O	EtOH	Druck (bar) bei				
				4 °C	20 °C	30 °C	40 °C	50 °C
600	0	2	0	2,00	3,75	5,25	7,25	9,50
600	0	6	0	2,25	4,50	6,00	8,25	10,50
555	0	2	45	1,50	3,25	4,75	6,75	8,25
555	0	6	45	2,00	4,00	5,50	7,25	9,25
420	0	2	180	1,00	2,50	3,75	5,00	6,50
420	0	6	180	1,75	3,25	4,50	6,00	7,50
420	0	12	180	2,75	4,50	6,00	7,50	9,25
0	600	2	0	2,50	5,50	7,50	10,00	12,50
0	600	6	0	3,00	6,00	8,00	10,50	13,75
240	360	2	0	2,50	5,00	7,00	9,25	12,00
240	360	6	0	3,00	5,50	7,50	10,00	13,00
0	420	2	180	2,50	4,50	6,00	8,00	10,25
0	420	6	180	3,00	5,25	6,75	8,75	11,00

Überraschenderweise wurde ferner gefunden, dass durch die Zugabe von Distickstoffoxid und gewünschtenfalls Kohlendioxid zu Hydrofluoralkanen wie HFA 134a und/oder HFA 227 die Suspendierung von pharmazeutischen Wirkstoffen erleichtert und die Adhäsionstendenz und Adsorption von Wirkstoffen an Grenzflächen vermindert wird. Mit derartigen Treibgasgemischen lassen sich daher leichter Suspensionen herstellen, die sich durch eine kontrollierte Flockung auszeichnen, und als Folge der besseren Suspendiereigenschaften kann in vielen Fällen auf die Zugabe von - zum Teil unerwünschten - oberflächenaktiven Suspendierhilfsmitteln

und/oder Cosolventien verzichtet oder zumindest deren Anteil verringert werden. Durch Zugabe von Gleitmitteln wie Glycerin oder Polyethylenglykol können oft Suspensions- oder Lösungsaerosole mit verbesserten Eigenschaften erhalten werden können.

Des weiteren wurde gefunden, dass die unerwünschte Deposition von Wirkstoff im Oropharynx reduziert und gleichzeitig die FPD erhöht werden kann.

Mit Hilfe von Distickstoffoxid und gewünschtenfalls Kohlendioxid ist es auch möglich, Sauerstoff aus den Hydrofluoralkanen zu verdrängen, wodurch die Lagerstabilität von oxidationsempfindlichen Wirkstoffen verbessert wird. Darüberhinaus kann man durch Zugabe von Distickstoffoxid und gewünschtenfalls Kohlendioxid den Binnendruck im Aerosolbehältnis so einstellen, dass man im Vergleich zu einem konventionellen FCKW- oder HFA-Dosieraerosol die FPF und den MMAD quasi so ausrichten kann, wie es für die jeweilige Anwendung am sinnvollsten erscheint. Es ist somit möglich, MDIs (Metered Dose Inhalers) sowohl für topische als auch systemische Applikationen herzustellen. Insbesondere für die systemische Applikation eröffnen sich völlig neue Anwendungsmöglichkeiten, weil man in Verbindung mit geeigneten Vernebelungsdüsen quasi monodisperse Aerosole mit hohen respirablen Fraktionen herstellen kann.

Das erfindungsgemäße Treibmittelgemisch bietet somit auch bei Suspensions- und Lösungsaerosolformulierungen Vorteile, bei denen ein oberflächenaktives Mittel und/oder ein Cosolvens nötig oder erwünscht ist. Einerseits gestattet die Verwendung von Treibmitteln, die Distickstoffoxid und gewünschtenfalls Kohlendioxid enthalten, häufig eine Ver-

rigerung der benötigten Cosolvensmenge und eine bessere Löslichkeit herkömmlicher oberflächenaktiver Mittel. Anderseits kann der nachteilige Einfluss von Cosolventien wie Ethanol auf die Tröpfchengrösse ganz oder weitestgehend 5 vermieden werden, da durch eine entsprechende Erhöhung der Konzentration an Distickstoffoxid und gewünschtenfalls Kohlendioxid auch bei vergleichsweise hohen Cosolvenskonzentrationen der Binnendruck und das Depositionsverhalten so eingestellt werden kann, dass sowohl die Fine Particle Dose 10 als auch der MMAD therapiegerecht eingestellt werden können.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Treibmittelgemische kann in an sich bekannter Weise dadurch erfolgen, dass man Distickstoffmonoxid und gewünschtenfalls Kohlendioxid unter Druck in ein Hydrofluoralkan der Formel I einleitet.

Das erfindungsgemäss Treibmittelgemisch eignet sich grundsätzlich für beliebige Aerosolanwendungen wie beispielsweise kosmetische und Haushaltssprays. Aufgrund der 20 beschriebenen Vorteile - wie geringer Abfall des Binnendruckes bei Entleerung, geringere Temperaturabhängigkeit und leichtere Einstellbarkeit des Binnendruckes, verbesserte Benetzungseigenschaften für pharmazeutische Wirkstoffe und Verwendbarkeit herkömmlicher oberflächenaktiver Mittel 25 wie Ölsäure, Lecithin und Sorbitantrioleat - ist das erfindungsgemäss Treibmittelgemisch aber vor allem auch für medizinische Aerosolformulierungen und insbesondere für Inhalationsaerosole geeignet.

Die Erfindung betrifft daher ebenfalls eine medizinische 30 Aerosolformulierung, umfassend eine wirksame Menge ei-

nes pharmazeutischen Wirkstoffes und ein druckverflüssigtes Treibmittelgemisch, enthaltend Distickstoffmonoxid und ein Hydrofluoralkan der allgemeinen Formel



5 worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist.

Beispiele geeigneter Hydrofluoralkane, die in den erfindungsgemässen Treibmittelgemischen und Aerosolformulierungen verwendet werden können, sind: Difluormethan (HFA 32), Pentafluorethan (HFA 125), 1,1,2,2-Tetrafluorethan (HFA 134), 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a), 1,1,2-Trifluorethan (HFA 143), 1,1,1-Trifluorethan (HFA 143a), 1,1-Difluorethan (HFA 152a), 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), Hexafluorpropan (HFA 236), Pentafluorpropan (HFA 245) und dergleichen. Im allgemeinen sind Hydrofluoralkane mit 2 oder 3 Kohlenstoffatome bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Treibmittelgemische und Aerosolformulierungen, die 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a), 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227) oder ein Gemische der beiden, beispielsweise ein 1:1-Gemisch, enthalten.

Die erfindungsgemässen Treibmittelgemische und Aerosolformulierungen enthalten vorzugsweise mindestens etwa 0,0001 Gew.-%, insbesondere mindestens etwa 0,01 Gew.-% an Distickstoffmonoxid. Gewünschtenfalls können die Treibmittelgemische und Aerosolformulierungen zusätzlich eine geringe Menge an Kohlendioxid enthalten. Der Gehalt an Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid ist u.a. abhängig vom gewünschten Druck, der Art der verwendeten Hydrofluoralkane der Art und Menge allfälliger weiterer Treibgase und Cosolventien und dergleichen. Im allgemeinen beträgt jedoch der Gehalt an Distickstoffmonoxid bzw. der Gehalt an Distick-

stoffmonoxid und Kohlendioxid zusammen etwa 0,0001 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise etwa 0,01 bis 6 Gew.-% und besonders bevorzugt etwa 0,1 bis 3 Gew.-%. Im Falle von medizinischen Aerosolen und insbesondere bei Inhalationsaerosolen ist im 5 allgemeinen ein Gehalt an Distickstoffmonoxid bzw. an Di- stickstoffmonoxid und Kohlendioxid zusammen von etwa 0,01 bis 2 Gew.-%, typischerweise etwa 0,1 bis 1,0 Gew.-%, be- vorzugt; höhere Konzentrationen sind in der Regel nur dann angezeigt, wenn die Formulierung einen vergleichsweise ho- 10 hen Anteil an Cosolventien wie Ethanol oder Wasser enthält.

Der Ausdruck „pharmazeutische Wirkstoff“ umfasst im Rahmen der vorliegenden Erfindung therapeutische Wirkstoffe als auch Impfstoffe und andere Stoffe zur Gesundheitspro- phylaxe. Als pharmazeutische Wirkstoffe für die erfindungs- 15 gemässen Aerosolformulierungen eignen sich grundsätzlich alle als Aerosol verabreichbaren Wirkstoffe, wie Betamime- tika, Corticosteroide, Anticholinergika, Cyclooxygenase-, Mastzell-, Lipoxigenase- und Proteolytische Enzym-Inhibito- ren, Arachidonsäure-, Leukotriene-, Thromboxan-, Natrium/Ka- 20 liumkanal-, Neurokinin-, Tachykinin-, Bradykinin-, Muscarin,- Histamin-, Phosphodiesterase-, Platelet-Activating- Faktor- und Selectin-Antagonisten, Kaliumkanalblocker, An- tiinfektiva, Antibiotika, Pentamidin, Cytostatika, Fungi- statika, Radikalfänger, Vitamine, Hormone, Immunstimulan- 25 tien, Immunsuppresiva, Mucolytika, Heparin, Antidiabetika, Analgetika, Schlafmittel und dergleichen, beispielsweise – Betamimetika wie Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Fe- noterol, Clenbuterol, Terbutalin, Bambuterol, Broxaterol, Epinephrin, Isoprenalin, Orciprenalin, Hexoprenalin, Tol- 30 buterol, Reoproterol, Bamethan, Tetroquinol, Levalbuterol etc.,

- Corticoide wie Beclomethason, Dexamethason, Ciclomethason, Triamcinolon, Budesonid, Butixocort, Ciclesonid, Fluticasone, Flunisolide, Icomethason, Mometason etc.,
- Anticholinergika und Spasmolytika wie Atropin, Glycopyrroniumbromid, Scopolamin, N-Butylscopolamin, Trospiumchlorid, Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Tiotropiumbromid, Droferin, Oxybutinin, Moxaverin etc.,
- Mastzell- und Histamininhibitoren wie Cromoglycinsäure, Nedocromil, Pemirolast etc. und 5-Lipoxigenasehemmer wie Zileuton, Linazolast etc.,
- Leukotrienantagonisten wie Iralukast, Zafirlukast, Montelukast, Roflumilast, Imitrodast, Ontozolast und Pranlukast, Natriumkanalantagonisten wie Amilorid, Kaliumkanalantagonisten wie Bimakalim, Arachidonsäureantagonisten wie 2-Benzoxazolamin, Histaminrezeptorantagonisten wie Epinastin, Cetirizin, Mizolastin und Mequitamium,
- Migränemittel wie Mutterkornalkaloide, Methysergid, Ergotamin, Serotonin, Sumatriptan, Zolmitriptan, Cyclandelat etc.,
- Analgetika wie Fentanyl, Morphin, Buprenorphin, Opium, Heroin, Nalbuphin, Pentazocin, Oxycodon, Tramadol, Pethidin, Tilidin, Methadon, Nefopam, Dextropropoxyphen, Piritramid etc.,
- Mucolytica wie R-nase, Acetylcystein, Ambroxol, Apafant, Bromhexin, Human Lung Surfactant etc.,
- Antiemetika wie Bromoprid, Domperidon, Metoclopramid, Triethylperazin, Trifluorpromazin, Meclozin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat etc.,
- Antibiotika wie Penicilline (z.B. Azlocillin), Cephalosporine (z.B. Cefotiam oder Ceftriaxon), Carbapeneme, Monobatame, Aminoglykoside (z.B. Streptomycin, Neomycin, Gentamycin, Amikacin oder Tobramycin), Chinolone (z.B. Ciprofloxacin), Makrolide (z.B. Erytromycin), Nitroimida-

zole (z.B. Tinidazol), Lincosamide (z.B. Clindamycin), Glykopeptide (z.B. Vancomycin), Polypeptide (z.B. Bacitracin) etc.,

- Vitamine und Radikalfänger wie Vitamin A, B, C, D oder E, 5 Katalase, Superoxidbismutase, reduziertes Glutathion etc.,

- Antidiabetika wie Glibenclamid, Glipizid, Gliclacid, Glimepirid, Troglitazone etc.,

- Schlafmittel wie Benzodiazepine, Piperidindione, Antihi- 10 staminika etc.,

- Neuroleptika, Antidepressiva und Antikonvulsiva wie Ben- zodiazepine, Phenothiazine, Butyrophenone, Sulpirid, Hy- dantoin, Barbiturate, Succinimide, Carbamazepin etc.,

- Hormone wie Androgene (z.B. Testosteron), Antioestrogene, 15 Oestrogene (z.B. Estradiol), Gestagene (z.B. Progesteron), Corticosteroide, Calcitonin, Parathyrin, Somato- tropin, Oxytocin, Prolactin, Glucagon, Erythropoietin, Atriopeptin, Melanotropin, Throtropin, Gonadotropin, Va- sopressin, Insulin etc.,

20 - Potenzmittel wie Phentolamin, Sildenafil, Alprostadil etc.,

- Cytostatika wie Stickstofflostderivate (z.B. Ifosfamid), N-Nitrosoharnstoffderivate (z.B. Lomustin), Antagonisten von Purin- und Pyrimidinbasen (z.B. Fluorouracil), Platin- 25 komplexe (z.B. Carboplatin), Anthracycline (z.B. Doxoru- bicin), Podophyllinderivate (Podophyllotoxin).

Die genannten Wirkstoffe können gegebenenfalls in Form ihrer Isomere, Enantiomere oder Racemate und im Falle von Säuren oder Basen als solche oder in Form ihrer pharma- 30 zeutisch annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden. Die optimale Wirkstoffmenge in den erfindungsgemässen For- mulierungen hängt vom jeweiligen Wirkstoff ab. In der Regel

sind jedoch Aerosolformulierungen bevorzugt, die mindestens etwa 0,0001 und höchstens etwa 5 Gew.-%, insbesondere etwa 0,01 bis 3 Gew.-%, an Wirkstoff enthalten.

Beispiele bevorzugt verwendbarer Wirkstoffe sind die 5 Antiasthmatika wie z.B. Betamimetika, Corticosteroide und Anticholinergika und Antiallergika wie z.B. Mastzellinhibitoren. Besonders bevorzugt sind Aerosolformulierungen, die Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Fluticason, Budesonid, Ciclesonid, Glycopyrronium, Tiotropium, Cromoglycinsäure, 10 Nedocromil, Mometason, Sildenafil, Beclometason, Levalbuterol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat dieser Wirkstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen Aerosolformulierungen können je nach Art der Wirkstoffe und weiteren Zusätzen in Form von 15 Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen vorliegen. Die Herstellung der Aerosolformulierungen kann in an sich bekannter Weise dadurch erfolgen, dass man Distickstoffmonoxid unter Druck in ein verflüssigtes Hydrofluoralkan der Formel I einleitet und den pharmazeutischen Wirkstoff zusetzt. Die 20 Zugabe des Distickstoffmonoxids und des Wirkstoffes kann grundsätzlich in beliebiger Reihenfolge erfolgen. Im Falle von Suspensionsformulierungen ist es jedoch in der Regel bevorzugt, zuerst das Distickstoffmonoxid in das Treibmittel einzuleiten und dann den mikronisierten Wirkstoff zuzusetzen. Die Mikronisierung des Wirkstoffes kann in bekannter Weise erfolgen und wird vorzugsweise so durchgeführt, dass eine Partikelgröße von etwa 0,5 bis 6 μm erhalten wird. Wird der Aerosolformulierung zusätzlich Kohlendioxid zugesetzt, so kann dieses unter Druck entweder separat oder 25 zusammen mit dem Distickstoffmonoxid in das verflüssigte Hydrofluoralkan eingeleitet werden.

Die erfindungsgemässen Treibmittelgemische und Aerosolformulierungen können ein oder mehrere Hydrofluoralkane und gewünschtenfalls weitere Treibgase enthalten. Vorzugsweise enthalten sie jedoch keine Fluorchlorkohlenwasserstoffe. Besonders bevorzugt sind im allgemeinen solche Treibmittelgemische und Aerosolformulierungen, die - abgesehen von gewünschtenfalls als Cosolventien verwendbaren Verbindungen wie Wasser, niedere Alkane, niedere Alkohole und niedere Ether - als Treibgase lediglich Distickstoffmonoxid und ein oder mehrere Hydrofluoralkane der Formel I und gewünschtenfalls Kohlendioxid enthalten. Das Hydrofluoralkan bzw. die Hydrofluoralkane und die Kohlendioxidkonzentration werden vorzugsweise so gewählt, dass im Aerosolbehältnis ein Binnendruck von etwa 3 bis 10 bar, besonders bevorzugt etwa 3,5 bis 6 bar, bei 20°C eingestellt werden kann.

Die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen eignen sich für Suspensions-, Emulsions- und Lösungsformulierungen, und sie können übliche Zusätze wie Cosolventien, Gleit- oder Schmiermittel (z.B. Glycerin) und oberflächenaktive Mittel enthalten. Die Zugabe des Wirkstoffes und allfälliger weiterer Zusätze kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Infolge der erfindungsgemäss erzielbaren Verbesserung der Fine Particle Fraction und der gleichzeitigen Reduktion der unerwünschten oropharyngealen Deposition ist es häufig möglich, die Wirkstoffkonzentration im Vergleich zu einem FCKW-haltigen Dosieraerosol signifikant zu verringern.

Die Verwendung eines Cosolvens ist insbesondere bei Lösungsformulierungen häufig angezeigt, kann aber gelegentlich auch bei Suspensionsformulierungen von Vorteil sein.

Als Cosolventien eignen sich insbesondere Wasser, niedere Alkohole, niedere Alkane und niedere Ether, vorzugsweise Wasser, Alkohole mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkane mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und Dialkylether mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Wasser, Ethanol, Propanol, Isopropanol, 5 Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Propan, Butan, Isobutan, Pentan, Dimethylether, Diethylether und dergleichen. Besonders bevorzugt sind Diethylether und insbesondere Ethanol. Der Anteil an Cosolvens in den erfindungsgemässen 10 Treibmittelgemischen und Aerosolformulierungen kann, falls vorhanden, im allgemeinen etwa 0,01 bis 40 Gew.-%, insbesondere etwa 0,1 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgemisch bzw. die Gesamtformulierung betragen.

Der Anteil an einem oder mehreren Hydrofluoralkanen 15 der Formel I in den erfindungsgemässen Treibmittelgemischen und Aerosolformulierungen beträgt im allgemeinen mindestens etwa 40 Gew.-%, vorzugsweise mindestens etwa 64 Gew.-% und besonders bevorzugt mindestens etwa 87 Gew.-% des Gesamtgemisches bzw. der Gesamtformulierung. Im Falle der medizinischen 20 Aerosolformulierungen kann jedoch der Anteil an Hydrofluoralkanen im Hinblick auf den Gehalt an Wirkstoff, oberflächenaktivem Mittel und allfälligen weiteren Zusätzen auch niedriger sein und beispielsweise mindestens etwa 30 Gew.-% betragen.

25 Die Verwendung eines oberflächenaktiven Mittels ist insbesondere bei Suspensionsformulierungen häufig angezeigt, kann aber auch bei Lösungsformulierungen z.B. zur Ventilschmierung von Vorteil sein. Grundsätzlich eignen sich alle gebräuchlichen oberflächenaktiven Mittel wie Ölsäure, Lecithin, Sorbitantrioleat, Cetylpyridiniumchlorid, 30 Benzalkoniumchlorid, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat,

Polyoxethylen(10)stearylether, Polyoxyethylen(2)oleylether, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat, Polyoxyethylen(20)-sorbitanmonooleat, Polyoxypropylen-polyoxyethylen-Blockcopolymer, Polyoxypropylen-polyoxyethylen-ethylendiamin-5 Blockcopolymere, ethoxyliertes Ricinusöl und dergleichen. Bevorzugt sind im allgemeinen Ölsäure, Sorbitantrioleat und Lecithin. Der Anteil an oberflächenaktivem Mittel kann, falls vorhanden, vorzugsweise etwa 0,0001 bis 1 Gew.-%, insbesondere etwa 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die 10 Gesamtformulierung, betragen. Vorzugsweise können aber die erfindungsgemäßen Aerosolformulierungen auch im wesentlichen frei von oberflächenaktiven Mitteln sein, d.h. weniger als 0,0001 Gew.-% an oberflächenaktiven Mitteln enthalten.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Aerosolformulierungen gewünschtenfalls Puffersubstanzen oder Stabilisatoren wie Citronensäure, Ascorbinsäure, Natrium-EDTA, Vitamin E, N-Acetylcystein und dergleichen enthalten. Im allgemeinen werden solche Substanzen, falls vorhanden, in Mengen von nicht mehr als etwa 1 Gew.-%, beispielsweise etwa 20 0,0001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, verwendet.

Die erfindungsgemäßen Aerosolformulierungen können in an sich bekannter Weise unter Verwendung von Rührern und Homogenisatoren hergestellt werden. Zur Abfüllung können 25 bekannte Verfahren, wie die Kalt- oder Druckfülltechnik oder Modifikationen dieser Techniken, eingesetzt werden. Als Behältnisse eignen sich beispielsweise drucksichere Behälter aus Glas, Kunststoff oder Aluminium, die mit Dosierventilen von z.B. 10 bis 140 µl bestückt und mit handelsüblichen - auch atemzuggetriggerten - Mundrohradapters versehen werden können.

Die erfindungsgemässen Treibmittelgemische bieten somit bei der Herstellung von Aerosolformulierungen eine Reihe von Vorteilen, wie bessere Wirkstoffbenetzung, verbesserte Suspensions- und Haltbarkeitseigenschaften von Suspensionsformulierungen, Verbesserung der Dosiergenauigkeit, Erhöhung der Fine Particle Dose sowie gewünschtenfalls eine Verringerung der Cosolvensmengen bzw. die weitgehende Vermeidung der Nachteile hoher Cosolvensmengen.

Die Erfindung betrifft daher ebenfalls die Verwendung der erfindungsgemässen Treibmittelgemische als Treibmittel für Aerosole, wobei die Verwendung für medizinische Aerosol und insbesondere für nasale oder inhalative Aerosole (die vorzugsweise einen aerodynamischen Partikel- bzw. Tröpfchendurchmesser von etwa 0,5 bis 40 µm, insbesondere etwa 0,5 bis 6 µm, aufweisen können) bevorzugt ist, sowie die Verwendung in einem drucksicheren Behältnis mit einem Dosierventil und einem geeigneten Adapter zur Vernebelung bzw. Inhalation von pharmazeutischen Wirkstoffen.

Mit dem erfindungsgemässen Treibgas-System lässt sich beispielsweise ein Budesonid-Dosieraerosol herstellen, das im Vergleich zu einem FCKW-haltigen Handelsprodukt (Pulmicort®, Astra, Schweden) eine weitaus bessere Dosiergenauigkeit und eine fast doppelt so hohe FPF aufweist. Ergänzend dazu wird die Deposition im Mundrohr etwa halbiert und diejenige im „sample induction port“ (artifizieller Oropharynx) von ca. 50% auf 20% reduziert. Die erfindungsgemässen Formulierung ermöglicht also das Dosieraerosol in Bezug auf mehrere Aspekte vorteilhafter zu formulieren, da die respirable Dosis quasi verdoppelt und die unerwünschte oropharyngeale in-vitro Deposition im „sample induction port“ erniedrigt werden kann, wie es am Beispiel für Beclomethason-

dipropionat, Budesonid und Dinatriumcromoglycat gezeigt werden kann. Es ist daher zu erwarten, dass man im Falle von Budesonid vermutlich mit der halben Dosierung denselben therapeutischen Effekt erreicht, wie z.B. mit dem Handels-
5 produkt Pulmicort®.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht. Die Homogenisierung von Wirkstoffsus-
pensionen erfolgte jeweils mit einem Rotor-Stator-Homogeni-
sator (Kinematika).

10

Beispiel 1

100 g mikronisiertes Dinatriumcromoglykat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Röhren 8,5 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel
15 mit 3 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoffoxid be-
gast und auf einen Druck von 5 bar (20°C) eingestellt wur-
de. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mit-
tels Druckfülltechnik in mit Dosier-Ventilen verschlossene
Aluminiumdosen abgefüllt.

20

Beispiel 2

2 g mikronisiertes Ipratropiumbromid werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Eva-
kuieren desselben werden 6,0 kg eines Gemisches aus HFA 227
und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 80:20) zugegeben, das zu-
25 vor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid
begast und auf einen Druck von 5,5 bar bei 20°C einge-
stellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die
erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in Behälter
abgefüllt, die mit einem Dosierventil bestückt werden.

Beispiel 3

5 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren desselben werden 10 kg HFA 227 zugegeben, das 5 zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 1 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,25 bar (20°C) eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosier-Ventilen verschlossene 10 drucksichere Glasbehälter abgefüllt.

Beispiel 4

0,6 g mikronisiertes Formoterol-fumarat und 20 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren 15 des Ansatzkessels werden 6,5 kg eines Treibgasgemisches aus HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 70:30), das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,5 bar (20°C) eingestellt wurde, unter Rühren 20 zugegeben. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosier-Ventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 5

120 g Beclomethason-dipropionat werden in einen Ansatzkessel eingewogen und in 6 kg Ethanol gelöst, in dem zuvor 10 g Ölsäure gelöst wurden. Jeweils 1 g dieser Lösung wird in Aluminiumdosen abgefüllt und nachfolgend mit Dosierventilen verschlossen. In einem Druckansatzkessel wird HFA 227 mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 30 5,5 bar bei 20°C eingestellt. Von dieser Mischung werden

jeweils 11 g pro Dose zgedrückt und diese danach im Ultraschallbad behandelt.

Beispiel 6

10 g mikronisiertes Levalbuterol-sulfat werden in
5 einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und
Evakuieren desselben werden 13 kg HFA 227 zugegeben, das
zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 650 g Ethanol
versetzt und mit Distickstoffoxid begast und auf einen
Druck von 5,25 bar (20°C) eingestellt wurde. Nach Homogeni-
10 sieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension in
drucksichere Behälter abgefüllt, die mit Dosier-Ventilen
bestückt werden.

Beispiel 7

120 g Fluticason werden in einen Ansatzkessel einge-
15 wogen und in 6 kg Ethanol gelöst, in dem zuvor 6 g Ölsäure
gelöst wurden. Jeweils 1,2 g dieser Lösung wird in drucksic-
here Behälter abgefüllt und nachfolgend mit Dosierventilen
verschlossen. In einem Druckansatzkessel wird HFA 134a mit
Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,5 bar bei
20 20°C eingestellt. Von dieser Mischung werden jeweils 12 g
pro Dose zgedrückt und diese danach im Ultraschallbad be-
handelt.

Beispiel 8

3,0 g mikronisiertes Budesonid werden in einen Druck-
25 ansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren
desselben wird eine Mischung aus 0,85 kg HFA 134a und 0,85
kg HFA 227 zugegeben, die zuvor in einem anderen Druckan-
satzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck
von 5,5 bar (20°C) eingestellt wurde. Nach Homogenisieren
30 dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels

Druckfülltechnik in mit Dosier-Ventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 9

3,0 g mikronisiertes Fluticason-propionat und 0,15 g 5 mikronisiertes Formoterol-fumarat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren, desselben wird eine Mischung aus 0,5 kg HFA 134a und 1,5 kg HFA 227 zugegeben, die zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol versetzt und mit Distickstoff-10 oxid begast und auf einen Druck von 5,5 bar (20°C) eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltenen Suspension in drucksichere Behälter abgefüllt, die mit Dosier-Ventilen verschlossen werden.

Beispiel 10

15 5 g mikronisiertes Salmeterol-Xinafoat und 2 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 70 kg HFA 227, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 2 Gew.-% Ethanol versetzt und 20 mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,5 bar (20°C) eingestellt wurde, unter Röhren zugegeben. Nach Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosier-Ventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

25 Beispiel 11

10 g Sildenafil und 0,1 g δ-Tocopherol werden in einen Ansatzkessel eingewogen und in 100 g Ethanol gelöst, in dem zuvor 0,1 g Lecithin gelöst wurden. Jeweils 1 g dieser Lösung wird in drucksichere Behälter abgefüllt und nachfolgend mit Dosierventilen verschlossen. In einem Druckansatz-

kessel wird HFA 134a mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 6,5 bar bei 20°C eingestellt. Von dieser Mischung werden jeweils 7 g pro Dose zgedrückt, die danach im Ultraschallbad behandelt werden.

5

Beispiel 12

120 g Beclomethason-dipropionat werden in einen Ansatzkessel eingewogen und in 6 kg Ethanol gelöst, in dem zuvor 120 g Glycerin gelöst wurden. Jeweils 1 g dieser Lösung wird in Aluminiumdosen abgefüllt und nachfolgend mit 10 Dosierventilen verschlossen. In einem Druckansatzkessel wird HFA 227 mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5,5 bar bei 20°C eingestellt. Von dieser Mischung werden jeweils 11 g pro Dose zgedrückt und diese danach im Ultraschallbad behandelt.

15

Beispiel 13

10 g Sildenafil und 0,1 g δ-Tocopherol werden in einen Ansatzkessel eingewogen und in 100 g Ethanol gelöst, in dem zuvor 1 g Glycerin gelöst wurden. Jeweils 1 g dieser Lösung wird in drucksichere Behälter abgefüllt und nachfolgend mit Dosierventilen verschlossen. In einem Druckansatzkessel wird HFA 227 mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 6 bar bei 20°C eingestellt. Von dieser Mischung werden jeweils 6 g pro Dose zgedrückt, die danach im Ultraschallbad behandelt werden.

25

Beispiel 14

1,6 g mikronisiertes Budesonid werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren desselben wird eine Mischung aus 20 g Propylenglykol, 30 g Ethanol und 950 g HFA 227 zugegeben, die zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf

- 28 -

einen Druck von 5,5 bar (20°C) eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosier-Ventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

5

Beispiel 15

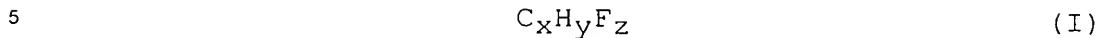
1,6 g mikronisiertes Budesonid werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren desselben wird eine Mischung aus 50 g Glycerin, 150 g Ethanol und 800 g HFA 134a zugegeben, die zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 6,5 bar (20°C) eingestellt wurde. Nach Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Lösung mittels Druckfülltechnik in mit Dosier-Ventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

15

E

Patentansprüche

1. Druckverflüssigtes Treibmittelgemisch für Aerosole, umfassend Distickstoffmonoxid und ein Hydrofluoralkan der allgemeinen Formel



worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist.

2. Treibmittelgemisch nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, es mindestens 40 Gew.-% an Hydrofluoralkan der 10 Formel I enthält.

3. Treibmittelgemisch nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens 64 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 87 Gew.-%, an Hydrofluoralkan der Formel I enthält.

15 4. Treibmittelgemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es als Hydrofluoralkan der Formel I 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan oder ein Gemisch der beiden enthält.

20 5. Treibmittelgemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es bei 20°C einen Druck von 3 bis 10 bar, vorzugsweise 3,5 bis 6 bar, aufweist.

6. Treibmittelgemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich Kohlendioxid enthält.

7. Treibmittelgemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Distickstoffmonoxid mindestens 0,0001 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 0,01 Gew.-%, beträgt.

5 8. Treibmittelgemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Distickstoffmonoxid oder der Gehalt an Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid zusammen 0,0001 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 6 Gew.-%, beträgt.

10 9. Treibmittelgemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich ein Cosolvens in einer Menge von 0,01 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 15 Gew.-%, enthält.

15 10. Treibmittelgemisch nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es als Cosolvens Wasser, Ethanol, Propanol, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Propan, Butan, Isobutan, Pentan, Dimethylether oder Diethylether enthält.

11. Medizinische Aerosolformulierung, umfassend eine wirksame Menge eines pharmazeutischen Wirkstoffes und ein druckverflüssigtes Treibmittelgemisch, enthaltend Distickstoffmonoxid und ein Hydrofluoralkan der allgemeinen Formel

20 $C_xH_yF_z$ (I)

worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist.

25 12. Aerosolformulierung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, sie mindestens 30 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 40 Gew.-%, an Hydrofluoralkan der Formel I enthält.

13. Aerosolformulierung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens 64 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 87 Gew.-%, an Hydrofluoralkan der Formel I enthält.
- 5 14. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Hydrofluoralkan der Formel I 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan oder ein Gemisch der beiden enthält.
- 10 15. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie bei 20°C einen Druck von 3 bis 10 bar, vorzugsweise 3,5 bis 6 bar, aufweist.
16. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich Kohlendioxid enthält.
- 15 17. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Distickstoffmonoxid mindestens 0,0001 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 0,01 Gew.-%, beträgt.
- 20 18. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Distickstoffmonoxid oder der Gehalt an Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid zusammen 0,0001 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 6 Gew.-%, beträgt.
- 25 19. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich ein Cosolvans in einer Menge von 0,01 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 15 Gew.-%, enthält.

20. Aerosolformulierung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Cosolvens Wasser, Ethanol, Propanol, Ethylen glykol, Propylen glykol, Glycerin, Propan, Butan, Isobutan, Pentan, Dimethylether und/oder Diethylether, vor-
5 zugsweise Ethanol und/oder Diethylether, enthält.

21. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 11 bis 20,
dadurch gekennzeichnet, dass sie ein oberflächenaktives
Mittel, vorzugsweise Ölsäure, Lecithin, Sorbitantrioleat,
Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Polyoxyethy-
len(20)sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen(10)stearylether,
Polyoxyethylen(2)oleylether, Polyoxyethylen(20)sorbitanmo-
nostearat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat, ein Poly-
oxypropylen-polyoxyethylen-Blockcopolymer, ein Polyoxypro-
pylen-polyoxyethylen-ethylendiamin-Blockcopolymer oder
15 ethoxyliertes Ricinusöl, enthält.

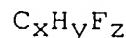
22. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 11 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,0001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-%, an oberflächenaktiven Mitteln enthält.

20 23. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 11 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass sie im wesentlichen frei von oberflächenaktiven Mitteln ist.

24. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 11 bis 23,
dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirk-
stoff Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Fluticason, Bude-
sonid, Ciclesonid, Glycopyrronium, Tiotropium, Cromoglycin-
säure, Nedocromil, Mometason, Sildenafil, Beclomethason,
Levalbuterol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder
Derivat davon enthalten.

25. Verfahren zur Herstellung einer medizinischen Aerosol-formulierung gemäss Ansprüchen 11 bis 24, dadurch gekenn-zeichnet, dass man Distickstoffmonoxid unter Druck in ein verflüssigtes Hydrofluoralkan der allgemeinen Formel

5



(I)

worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist, einleitet und den pharmazeutischen Wirkstoff zusetzt.

26. Verwendung eines druckverflüssigten Treibmittelgemi-
10 sches gemäss Ansprüchen 1 bis 10 als Treibmittel für Aero-sole.

27. Verwendung nach Anspruch 26 als Treibmittel für medizi-nische Aerosole, insbesondere für nasale und inhalative Aerosole.

15 28. Verwendung eines druckverflüssigten Treibmittelgemi-sches gemäss Ansprüchen 1 bis 10 in einem drucksicheren Be-hältnis mit einem Dosierventil und einem geeigneten Adapter zur Vernebelung bzw. Inhalation von pharmazeutischen Wirk-stoffen.

20

E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 99/00337

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/12 C09K3/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	EP 0 885 943 A (BOEHRINGER INGELHEIM ALIMENTAI) 23 December 1998 (1998-12-23) column 2, line 30-41 column 2, line 46-56 claims 1-5 ---	1-7
A	"Aerosol propellants comprising nitrous oxide and/or carbon dioxide" RES. DISCL. (1978), 170, 58 CODEN: RSDSBB, XP002090730 the whole document ---	1-27
A	US 4 397 836 A (MADRANGE ANNIE ET AL) 9 August 1983 (1983-08-09) column 1, line 51-57 column 2, line 32-37 examples claim 1 ---	1-27
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 September 1999

Date of mailing of the international search report

06/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

La Gaetana, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 99/00337

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 17665 A (SIEVERS ROBERT E ;HYBERSTON BROOKS M (US); HANSEN BRIAN N (US)) 16 September 1993 (1993-09-16) cited in the application page 3, line 18-20 page 7, line 8-21 claims 4,7 -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 99/00337

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0885943	A	23-12-1998	FR	2764899 A		24-12-1998
US 4397836	A	09-08-1983	FR	2390951 A		15-12-1978
			BE	867107 A		16-11-1978
			CA	1108055 A		01-09-1981
			CH	631619 A		31-08-1982
			DE	2821234 A		30-11-1978
			GB	1589147 A		07-05-1981
			IT	1107875 B		02-12-1985
WO 9317665	A	16-09-1993	US	5301664 A		12-04-1994
			AT	158716 T		15-10-1997
			CA	2131393 A		16-09-1993
			DE	69314326 D		06-11-1997
			DE	69314326 T		09-04-1998
			EP	0627910 A		14-12-1994
			MX	9301246 A		01-09-1993
			US	5639441 A		17-06-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 99/00337

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/12 C09K3/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	EP 0 885 943 A (BOEHRINGER INGELHEIM ALIMENTAI) 23. Dezember 1998 (1998-12-23) Spalte 2, Zeile 30-41 Spalte 2, Zeile 46-56 Ansprüche 1-5 ----	1-7
A	"Aerosol propellants comprising nitrous oxide and/or carbon dioxide" RES. DISCL. (1978), 170, 58 CODEN: RSDSBB, XP002090730 das ganze Dokument ----	1-27
A	US 4 397 836 A (MADRANGE ANNIE ET AL) 9. August 1983 (1983-08-09) Spalte 1, Zeile 51-57 Spalte 2, Zeile 32-37 Beispiele Anspruch 1 ----	1-27
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
30. September 1999	06/10/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter La Gaetana, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intr nationales Aktenzeichen
PCT/CH 99/00337

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 93 17665 A (SIEVERS ROBERT E ;HYBERSTON BROOKS M (US); HANSEN BRIAN N (US)) 16. September 1993 (1993-09-16) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 18-20 Seite 7, Zeile 8-21 Ansprüche 4,7 -----	1-27

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 99/00337

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0885943	A	23-12-1998	FR	2764899 A		24-12-1998
US 4397836	A	09-08-1983	FR	2390951 A		15-12-1978
			BE	867107 A		16-11-1978
			CA	1108055 A		01-09-1981
			CH	631619 A		31-08-1982
			DE	2821234 A		30-11-1978
			GB	1589147 A		07-05-1981
			IT	1107875 B		02-12-1985
WO 9317665	A	16-09-1993	US	5301664 A		12-04-1994
			AT	158716 T		15-10-1997
			CA	2131393 A		16-09-1993
			DE	69314326 D		06-11-1997
			DE	69314326 T		09-04-1998
			EP	0627910 A		14-12-1994
			MX	9301246 A		01-09-1993
			US	5639441 A		17-06-1997